Mentions légales complètes

SUFENTA® 250 microgrammes/5 ml, solution injectable (I.V. ou Péridurale) en ampoule
SUFENTA® 50 microgrammes/10 ml, solution injectable (I.V. ou Péridurale)
SUFENTA® 10 microgrammes/2 ml, solution injectable (I.V. ou Péridurale)

sufentanil

FORMES ET PRÉSENTATIONS

Solution injectable (IV ou péridurale) à 10 µg/2 ml : Ampoules de 2 ml, boîte de 5.
Solution injectable (IV ou péridurale) à 50 µg/10 ml : Ampoules de 10 ml, boîte de 10.
Solution injectable (IV ou péridurale) à 250 µg/5 ml : Ampoules de 5 ml, boîte de 10.

COMPOSITION

	Pour une ampoule		
	de 2 ml	*de 10 ml*	*de 5 ml*
Citrate de sufentanil	15 µg	75 µg	375 µg
Quantité correspondante en sufentanil base	10 µg	50 µg	250 µg

Excipients :
Solutions injectables à 10 µg/2 ml et à 50 µg/10 ml : chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique, eau ppi.
Solution injectable à 250 µg/5 ml : chlorure de sodium, eau ppi.

Excipient à effet notoire : sodium. Teneur en sodium : 3,5 mg/ml.

DONNÉES CLINIQUES

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Analgésique central réservé à l'anesthésie-réanimation, le sufentanil peut être utilisé dans les indications suivantes :

- en tant qu'analgésique d'appoint au cours de l'entretien d'une anesthésie générale balancée de moyenne ou longue durée en association à un hypnotique et (ou) un agent anesthésique volatil et un agent myorelaxant ;
- en tant qu'agent anesthésique principal pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie analgésique, avec 100 % d'oxygène, au cours d'interventions chirurgicales majeures telles que la chirurgie cardiovasculaire ;
- en administration péridurale, en dose unique ou répétée ou en perfusion, seul ou en association avec un anesthésique local pour l'analgésie chirurgicale, obstétricale ou postopératoire ;
- en sédation prolongée, en unité de soins intensifs ou en réanimation, de patients ventilés.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Ce produit ne doit être administré que par des médecins spécialisés en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence et familiarisés avec l'utilisation des anesthésiques, ou sous leur contrôle, et disposant de tout le matériel d'anesthésie-réanimation nécessaire.
Les recommandations des sociétés savantes concernées doivent être respectées, notamment en cas d'utilisation en situation extra-hospitalière (situation d'urgence ou transport médicalisé).
Le sufentanil est le plus souvent administré en association à d'autres agents : anesthésiques intraveineux, anesthésiques volatils, benzodiazépines.
La posologie est variable selon la technique anesthésique, l'état du patient et les modalités de contrôle de la ventilation.

En fonction de ses différentes indications, le mode d'emploi et les posologies sont les suivants :

Voie intraveineuse :

Anesthésie générale balancée :

- Interventions de courte ou de moyenne durée (1 à 2 heures) : 0,1 à 2 µg/kg à l'induction en association à un hypnotique et (ou) un agent anesthésique volatil et un agent myorelaxant.

  Des doses de 10 à 25 µg de sufentanil peuvent être réadministrées lors de l'entretien de l'anesthésie en fonction des signes cliniques d'allègement de l'analgésie et en fonction de la tolérance à la dose initiale.
- Interventions chirurgicales majeures (durée supérieure à 2 heures) : la dose totale sera calculée sur la base d'une administration de 1 µg/kg/h, à adapter selon l'intervention chirurgicale, l'état du patient et des produits associés, 75 % de la dose totale pouvant être administrés en bolus à l'induction et l'entretien assuré soit par des réinjections de 10 à 50 µg en fonction des signes cliniques d'allègement de l'analgésie, soit par une perfusion continue. Le sufentanil peut être associé à un hypnotique et (ou) à un agent anesthésique volatil et à un agent myorelaxant.

Anesthésie analgésique (chirurgie cardiovasculaire) :

Dose bolus à l'induction de 8 à 20 µg/kg en association avec 100 % d'oxygène et un agent myorelaxant compatible avec l'état cardiovasculaire du patient.

Un bolus supplémentaire de 5 à 10 µg/kg doit être administré avant la sternotomie.

L'entretien est assuré soit par des doses répétées de 25 à 50 µg administrées en fonction des signes d'allègement de l'analgésie et de la tolérance du patient au bolus initial, soit par une perfusion continue.

En comparaison aux autres morphiniques utilisés dans de tels protocoles, la dose des médicaments associés tels que anesthésiques volatils, benzodiazépines doit en général être réduite.

La dose totale administrée en chirurgie cardiovasculaire est en moyenne de 12 à 30 µg/kg avec un délai moyen d'extubation prévisible de 12 à 18 heures.

Toutefois, la posologie devra être ajustée en fonction des autres agents anesthésiques utilisés, des variations individuelles et du délai d'extubation.

Sédation prolongée, en unité de soins intensifs ou en réanimation, de patients ventilés :

0,2 à 2 µg/kg/h, selon le degré de sédation nécessaire et les doses respectives des produits éventuellement associés.

Voie péridurale :

Chirurgie générale (thoracique, urologique, orthopédique) :

Une dose initiale de 0,75 µg/kg, diluée dans 10 ml, permet une analgésie de 4 à 8 heures. Des boli supplémentaires de 25 à 50 µg peuvent être administrés en fonction des signes d'allègement de l'analgésie.

Obstétrique :

Dose bolus de 15 à 20 µg, diluée dans un volume de 10 ml, associée à un anesthésique local tel que la bupivacaïne (0,125 % - 0,25 %). Il est recommandé de ne pas dépasser la dose totale de 30 µg de sufentanil.

Analgésie postcésarienne :

Dose bolus de 25 µg, diluée dans un volume de 10 ml, associée à un anesthésique local tel que la bupivacaïne (0,125 % - 0,25 %). Il est recommandé de ne pas dépasser la dose totale de 30 µg de sufentanil.

Analgésie postopératoire :

Dose bolus de 0,75 µg/kg, diluée dans un volume de 10 ml, en dose unique ou répétée en fonction des signes d'allègement de l'analgésie (25 à 50 µg), ou en perfusion à la dose de 0,2 à 0,3 µg/kg/h.

Populations particulières :

Comme pour les autres opioïdes, une diminution de la posologie est recommandée chez les patients âgés, affaiblis ou de classe ASA III/ IV.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue au sufentanil, à l'un des excipients ou aux morphiniques.
- Traitement ou pathologie associés pouvant contre-indiquer une administration par voie péridurale, tels qu'hémorragie sévère ou choc, septicémie, infection au site d'injection, perturbation de l'hémostase (par exemple thrombocytopénie, coagulopathie), traitement anticoagulant.
- Association aux agonistes-antagonistes morphiniques ou à la naltrexone (cf Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).
- L'utilisation de la voie intraveineuse durant l'accouchement ou avant le clampage du cordon ombilical en cas de césarienne est contre-indiquée en raison d'une éventuelle dépression respiratoire chez le nouveau-né. L'utilisation par voie péridurale pendant l'accouchement de doses de sufentanil allant jusqu'à 30 µg n'influence pas la condition de la mère ou le nouveau-né (cf Grossesse et Allaitement).

MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Lors de l'utilisation du sufentanil en sédation prolongée, il est nécessaire :

- de disposer du matériel d'assistance respiratoire et de réanimation cardiocirculatoire ;
- que le patient soit sous ventilation contrôlée ;
- que l'administration de sufentanil soit stoppée avant l'extubation du patient. A titre d'exemple, dans les études effectuées, le délai d'extubation ou de reprise de la ventilation spontanée après arrêt de la perfusion était de 3 à 8 heures pour la plupart des patients, pour des durées d'administration de 12 à 18 heures, et des posologies de 1 à 2 µg/kg/heure.

L'administration de ce médicament est déconseillée avec les boissons alcoolisées ainsi qu'avec les médicaments contenant de l'alcool (cf Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Ce médicament contient 3,5 mg de sodium par millilitre. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Précautions d'emploi :

Comme pour les autres morphinomimétiques puissants :

- La dépression respiratoire est proportionnelle à la dose et peut être contrôlée par l'administration d'antimorphiniques (naloxone). La durée de la dépression respiratoire pouvant être supérieure à la durée d'action de l'antimorphinique, l'administration de doses supplémentaires de ce dernier peut s'avérer nécessaire. L'analgésie profonde s'accompagne d'une dépression respiratoire marquée qui peut persister (ou réapparaître) en période postopératoire. Les patients doivent être placés sous surveillance respiratoire ; de plus, du matériel de réanimation et des antimorphiniques doivent êtres immédiatement disponibles.

  Une hyperventilation fréquente en cours d'anesthésie peut modifier les réponses du patient au $C0_2$, entraînant une modification de la ventilation postopératoire.
- Une bradycardie et éventuellement un arrêt cardiaque peuvent survenir dans le cas où le patient a reçu une dose insuffisante d'anticholinergique ou lorsque le sufentanil est associé à des myorelaxants non vagolytiques. La bradycardie peut être prévenue ou traitée par l'administration d'un anticholinergique (atropine).
- Une rigidité musculaire, en particulier rigidité thoracique, peut apparaître. Cette rigidité peut être évitée en prenant les mesures suivantes : administration lente (précaution généralement suffisante lorsque le sufentanil est utilisé à faibles doses), prémédication par les benzodiazépines ou l'utilisation de curares.
- Des mouvements (myo)cloniques non épileptiques peuvent être observés.
- Une élévation transitoire de 55 à 100 % de la pression intracrânienne lors de l'administration de sufentanil par voie IV chez des traumatisés crâniens a été observée.
- Les opioïdes peuvent induire une hypotension, particulièrement chez les patients présentant une hypovolémie. Des mesures appropriées permettant de maintenir une pression artérielle stable doivent être prises. En cas d'hypovolémie non corrigée ou d'insuffisance cardiaque non compensée, la dose d'induction devra être adaptée et administrée lentement afin d'éviter une dépression cardiovasculaire souvent majorée par l'administration concomitante d'autres drogues anesthésiques.

- Lors d'utilisation obstétricale par voie IV, le sufentanil sera administré après le clampage du cordon ombilical pour prévenir un éventuel effet dépresseur respiratoire chez le nouveau-né.
- L'administration de sufentanil en bolus IV rapide doit être évitée chez les patients présentant des troubles de la circulation intracérébrale : chez ces patients, une diminution transitoire de la pression artérielle moyenne a parfois été associée à une réduction de courte durée de la pression de perfusion cérébrale.
- Les patients sous traitement morphinique chronique ou présentant des antécédents de toxicomanie aux morphiniques peuvent nécessiter des doses plus élevées.
- Une diminution de la posologie est recommandée chez les patients âgés, affaiblis ou de classe ASA lll/IV.
- Une diminution de la posologie est recommandée chez les patients présentant : une hypothyroïdie non contrôlée ; une maladie pulmonaire ; une capacité respiratoire diminuée ; une insuffisance hépatique ou rénale et chez les patients alcooliques. Chez ces patients, la surveillance postopératoire doit être prolongée.
- L'administration péridurale du sufentanil pour l'analgésie postopératoire doit être faite en salle de réveil ou de soins intensifs et les effets secondaires respiratoires (dépression respiratoire, altération de la fonction respiratoire, détresse fœtale) doivent être soigneusement surveillés, pendant au moins 1 heure suivant son administration. Le risque de dépression respiratoire est majoré lors de l'administration péridurale de doses répétées et relativement rapprochées de sufentanil.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Médicaments sédatifs :

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H_1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Associations contre-indiquées (Cf Contre-indications) **:**

- Agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Naltrexone : risque de diminution de l'effet antalgique. Si nécessaire, augmenter les doses du dérivé morphinique.

Associations déconseillées (Cf Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi) **:**

- Consommation d'alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte :

- Autres analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, codéine, dextromoramide, dextropropoxyphène, dihydrocodéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, phénopéridine, rémifentanil, tramadol) : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Antitussifs morphine-like (dextrométhorphane, noscapine, pholcodine) : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine) : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
- Benzodiazépines et apparentés : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène (cf Données de sécurité préclinique).

Il n'existe pas à l'heure actuelle de données cliniques suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du sufentanil lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de SUFENTA au cours de la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire.

Des études cliniques contrôlées menées pendant l'accouchement ont montré que l'association de sufentanil (à la dose totale maximale de 30 µg) et de bupivacaïne par voie péridurale n'a pas d'effet néfaste sur la mère ou le nouveau-né (cf Posologie et Mode d'administration). L'utilisation de la voie intraveineuse est contre-indiquée durant l'accouchement (cf Contre-indications).

Le sufentanil traverse le placenta. Après administration par voie péridurale d'une dose totale ne dépassant pas 30 µg, des concentrations plasmatiques moyennes de 0,016 ng/ml ont été détectées dans la veine ombilicale.

En raison du risque de dépression respiratoire chez le nouveau-né, un antimorphinomimétique doit toujours être disponible pour le nouveau-né.

Allaitement :

Le sufentanil est excrété dans le lait maternel.

En conséquence, il est conseillé d'attendre 4 h après l'administration de sufentanil avant d'allaiter pour des doses n'excédant pas 30 µg. Pour des doses supérieures, l'allaitement est déconseillé.

EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES

En cas d'administration de sufentanil au cours d'une administration en ambulatoire, le patient ne doit pas conduire dans les 24 heures qui suivent l'administration.

EFFETS INDÉSIRABLES

La tolérance de SUFENTA a été évaluée chez 650 patients traités par du sufentanil, au cours de 6 essais cliniques. Parmi ces patients, 78 ont participé à deux études au cours desquelles le sufentanil était administré par voie intraveineuse pour l'induction et le maintien de l'anesthésie chez les patients subissant une chirurgie majeure (pontage coronarien ou opération à cœur ouvert). Les 572 autres patients ont participé à 4 études au cours desquelles le sufentanil était administré par voie péridurale comme analgésique postopératoire ou comme analgésique adjuvant à la bupivacaïne par voie péridurale au cours du travail et de l'accouchement. Ces patients ont reçu au moins une dose de sufentanil et sont inclus dans l'analyse des données de tolérance. Sur la base des données de tolérance poolées issues de ces études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence ≥ 5 %) ont été : sédation (19,5 %), prurit (15,2 %), nausées (9,8 %) et vomissements (5,7 %).

Ces effets indésirables sont inclus dans le tableau ci-après décrivant les effets indésirables rapportés avec SUFENTA soit au cours des études cliniques, soit après commercialisation. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) et inconnu (fréquence ne pouvant être estimée à partir des données cliniques disponibles).

Effets indésirables par classe de systèmes-organes/fréquence	
Infections et infestations	
Peu fréquent	Rhinite
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité
Inconnu	Choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Apathie, nervosité
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Sédation

Effets indésirables par classe de systèmes-organes/fréquence	
Fréquent	Tremblements du nouveau-né, vertiges, céphalées
Peu fréquent	Ataxie, dyskinésie néonatale, dystonie, hyperréflexie, hypertonie, hypokinésie néonatale, somnolence
Inconnu	Coma, convulsion, contractions musculaires involontaires
Affections oculaires	
Peu fréquent	Troubles visuels
Inconnu	Myosis
Affections cardiaques	
Fréquent	Tachycardie
Peu fréquent	Bloc auriculoventriculaire, cyanose, bradycardie, arythmie, anomalies sur l'électrocardiogramme
Inconnu	Arrêt cardiaque
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension, hypotension, pâleur
Inconnu	Choc
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Cyanose néonatale
Peu fréquent	Bronchospasme, hypoventilation, dysphonie, toux, hoquet, trouble respiratoire
Inconnu	Arrêt respiratoire, apnée, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, laryngospasme
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Prurit
Fréquent	Décoloration cutanée
Peu fréquent	Dermatite allergique, hyperhidrose, rash, rash néonatal, sécheresse cutanée
Inconnu	Érythème
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent	Contraction musculaire
Peu fréquent	Lombalgie, hypotonie néonatale, rigidité musculaire
Inconnu	Spasmes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Rétention urinaire, incontinence urinaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Pyrexie
Peu fréquent	Hypothermie, diminution de la température corporelle, augmentation de la température corporelle, frissons, réaction au site d'injection, douleur au site d'injection, douleur

SURDOSAGE

Symptômes :

Un surdosage en sufentanil se traduit par une exacerbation des signes pharmacologiques.

La dépression respiratoire constitue le signe clinique principal et varie, selon la sensibilité individuelle, de la bradypnée à l'apnée.

Traitement :

En cas d'hypoventilation ou d'apnée, assurer une oxygénation et une ventilation assistée ou contrôlée adéquate.

Un antimorphinique (naloxone) doit être utilisé pour contrôler la dépression respiratoire. Par ailleurs, un traitement symptomatique sera mis en œuvre, si nécessaire. La dépression respiratoire pouvant durer plus longtemps que l'effet de l'antimorphinique, il peut être nécessaire de renouveler l'administration de ce dernier.

En cas de dépression respiratoire associée à une rigidité musculaire, l'administration par voie intraveineuse d'un curare dépolarisant peut s'avérer nécessaire pour faciliter la mise en place de la ventilation assistée ou contrôlée.

Le patient doit être placé sous stricte observation médicale ; contrôler la température corporelle et la prise de fluides. Si l'hypotension est sévère ou si elle persiste, le risque d'hypovolémie doit être pris en compte et contrôlé par administration parentérale de liquides de remplissage.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmacothérapeutique : anesthésiques opioïdes (code ATC : N01AH03).

Le sufentanil est un opioïde de synthèse possédant les propriétés pharmacologiques d'un agoniste des récepteurs µ.

Le sufentanil est un analgésique morphinomimétique très puissant (7 à 10 fois plus puissant que le fentanyl chez l'homme).

Sa marge de sécurité chez le rat est plus élevée que celle du fentanyl et de la morphine.

Par voie intraveineuse, le délai d'action court, l'accumulation limitée et l'élimination rapide des sites tissulaires de stockage permettent un réveil rapide.

Comme d'autres morphinomimétiques, le sufentanil peut, selon la dose et la vitesse d'administration, provoquer une rigidité musculaire, une euphorie, un myosis, une bradycardie.

Les dosages d'histamine n'ont pas mis en évidence de libération d'histamine par le sufentanil.

Tous les effets du sufentanil sont immédiatement et complètement antagonisables par l'utilisation d'antimorphiniques spécifiques (naloxone).

L'intensité de l'analgésie est dose-dépendante et doit être adaptée à l'intervention chirurgicale.

A des doses allant jusqu'à 8 µg/kg, le sufentanil procure une analgésie profonde ; à des doses > 8 µg/kg, le sufentanil procure une anesthésie analgésique profonde.

L'administration péridurale de 50 µg de sufentanil procure une hypoalgésie segmentaire d'environ 3 heures dans les 15 minutes qui suivent son administration, potentialisée en durée par l'administration conjointe d'adrénaline.

PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

Absorption/Distribution :

Des études menées avec du sufentanil par voie intraveineuse à des doses allant de 250 à 1500 µg permettant des prélèvements sanguins et des dosages sur une période prolongée ont montré les résultats suivants : le sufentanil a une cinétique triphasique dont les demi-vies associées à chaque phase varient de 2,3 à 4,5 minutes et de 35 à 73 minutes pour les phases de distribution, et de 656 à 938 minutes (moyenne 784 minutes) pour la phase terminale. Le volume du compartiment central (Vc) est de 14,2 l, le volume à l'équilibre (Vdss) est de 344 l.

La pharmacocinétique du sufentanil est linéaire dans l'intervalle de doses étudié.

Après administration par voie péridurale de sufentanil les concentrations plasmatiques sont maximales dans les 10 minutes qui suivent l'injection et sont 4 à 6 fois plus basses que celles obtenues après injection intraveineuse. L'absorption initiale rapide peut être réduite de 25 à 50 % par l'administration d'adrénaline (de 50 à 75 µg).

Le sufentanil se lie à 92,5 % aux protéines plasmatiques. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques chez l'enfant est inférieur à celui observé chez l'adulte et augmente avec l'âge. Le sufentanil se lie à 80,5 % aux protéines plasmatiques chez le nouveau-né, à 88,5 % chez le nourrisson et à 91,9 % chez l'enfant.

Métabolisme/Élimination

Le sufentanil est éliminé principalement par métabolisation. Le foie et l'intestin grêle sont les principaux sites de biotransformation. Au niveau hépatique, la métabolisation se fait principalement par le cytochrome P450 3A4.

Environ 80 % de la dose administrée sont éliminés dans les 24 heures suivant l'administration, 2 % seulement sont éliminés sous forme inchangée.

La demi-vie terminale moyenne d'élimination du sufentanil est de 784 minutes (intervalle : 656-938 minutes). La clairance plasmatique est de 917 ml/min.

Populations particulières :

- Insuffisance hépatique : le volume de distribution est légèrement augmenté et la clairance totale légèrement diminuée chez les patients cirrhotiques comparativement au groupe contrôle. Ceci se traduit par une augmentation significative de la demi-vie d'environ 30 %, ce qui nécessite une prolongation de la période de surveillance post-opératoire (cf Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi).
- Insuffisance rénale : le volume de distribution à l'état d'équilibre, la clairance totale et la demi-vie terminale d'élimination chez les patients dialysés devant subir une greffe rénale ne diffèrent pas par rapport aux sujets sains. Dans cette population, la fraction libre de sufentanil ne diffère pas de celle des sujets sains.

DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Le sufentanil a été testé dans une série d'études de toxicité préclinique incluant : des études de toxicité à dose unique après un bolus intraveineux (chez le rat, la souris, le cochon d'inde et le chien), une perfusion en intraveineuse (chez le rat), une administration intra-artérielle (chez le lapin) et péridurale (chez le rat) ; des études de toxicité à doses répétées jusqu'à 1 mois chez le chien (par voies intraveineuse, péridurale et intrathécale), 1 mois chez le cochon d'inde (par voie péridurale), et jusqu'à 6 mois chez le rat (par voies sous-cutanées, intraveineuse et péridurale) ; des études de la fonction de reproduction en intraveineuse évaluant la fertilité et la performance reproductive générale chez le rat, la tératogénicité et l'embryotoxicité chez le rat et le lapin, et la reproduction péri et postnatale chez le rat et après administration sous-cutanée chez le rat évaluant la tératogénicité et l'embryotoxicité.

La mutagénicité a été évaluée à travers une série d'études : étude in vitro de substitution d'une base unique et/ou mutation de gène chez Salmonella typhimurium ; test micronucléus IV in vivo chez la souris évaluant les aberrations structurales chromosomiques ; test in vitro de réparation de l'ADN sur les hépatocytes du rat ; et un test in vitro HGPRT (hypoxanthine-guanine phophoribosyltransférase) sur les cellules de la lignée V79 chez le hamster chinois évaluant l'induction mutagène.

En raison de la courte période d'exposition thérapeutique, les études de carcinogénicité n'ont pas été réalisées.

La DL_{50} après une dose unique moyenne en bolus intraveineux est d'environ 17,5 mg/kg (17 500 µg/kg) chez la souris, d'environ 11 mg/kg (11 000 µg/kg) chez le rat, d'environ 12,4 mg/kg (12 400 µg/kg) chez le cochon d'inde et d'environ 15 mg/kg (15 000 µg/kg) chez le chien.

La DL_{50} après 4 heures de perfusion en intraveineuse chez le rat est ≥ 145 mg/kg (14 500 µg/kg). Dans chacune de ces études, comme attendu avec un analgésique morphinique, la cause du décès est la dépression respiratoire. Aucune modification pathologique drogue-dépendante spécifique n'a été observée.

Ces données indiquent une grande marge de sécurité par rapport à la dose clinique maximale recommandée de 30 µg/kg.

De même, la DL_{50} du sufentanil après administration par voie péridurale chez le rat était > 320 µg par rat, et comparée à la DE_{50} de 0,59 µg par rat, la marge de sécurité est importante (> 542 fois).

L'administration par voie péridurale a démontré être bioéquivalente aux autres voies d'injection systémique, à savoir les voies intraveineuse et sous-cutanée. Les études de toxicité subchronique chez le rat (jusqu'à 5000 µg IV/kg/jour) et chez le chien (jusqu'à 1250 µg IV/kg/jour) ont démontré que la plupart des effets observés avec le sufentanil sont dus à l'analgésie quotidienne répétée et à la mauvaise condition physique, ce qui est souvent le cas lors d'un surdosage en analgésiques morphiniques. Aucun organe ou tissu ne semble avoir été atteint. Les études de reproduction chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 80 à 100 µg/kg/jour ont montré que le sufentanil n'est ni tératogène, ni à l'origine d'une stérilité, ni toxique pour l'embryon ou le fœtus. Les effets embryolétaux sont jugés secondaires par rapport à la toxicité maternelle. Les études de mutagénicité n'ont révélé aucune activité mutagène.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

INCOMPATIBILITÉS

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation.

MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 3 ans.

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C, dans l'emballage extérieur.

Après ouverture : Le produit doit être utilisé immédiatement.

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET DE MANIPULATION

Si nécessaire, SUFENTA peut être mélangé à des solutés salins ou glucosés. Ces dilutions sont compatibles avec les poches plastiques pour perfusion. Les dilutions doivent être utilisées dans les 24 heures suivant leur préparation.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

STUPÉFIANTS ; prescription limitée à 7 jours.

Prescription sur ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999.

Réservé à l'usage hospitalier.

Médicament pouvant être administré par tout médecin spécialisé en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence dans les cas où il intervient en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement sanitaire (article R. 5121-96 du code de la Santé publique).

AMM

34009**5611464**1 (1998, RCP rév 16.04.2012) 10 µg/2 ml.
34009**5611470**2 (1998, RCP rév 16.04.2012) 50 µg/10 ml.
34009**5572468**1 (1991, RCP rév 16.04.2012) 250 µg/5 ml.

Collect.

JANSSEN-CILAG
1, rue Camille-Desmoulins. TSA 91003
92787 Issy-les-Moulineaux cdx 9
Info médic et Pharmacovigilance :
Tél (n° Vert) : 08 00 25 50 75
E-mail : medisource@its.jnj.com